

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	19T211	juillet 2019
---	---------------	---------------------

Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :
- deuxième trimestre (AFP, hCG, hCG β , estriol libre)
- premier trimestre (hCG β , PAPP-A)

Septembre 2019

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2019

Michèle NOEL (ANSM)

Françoise MULLER (Hôpital Robert Debré, Paris)

	19T211
Expédition	1/07/2019
Clôture	29/07/2019
Edition des comptes-rendus individuels	20/09/2019
Echantillons - Paramètres contrôlés	19TA : AFP hCG hCG β estriol libre 19TB : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	86
Nombre de laboratoires participants**	84

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur le site de l'ANSM avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération 2019

Une opération de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels a été réalisée en 2019.

Au total, 86 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 19T211, un échantillon permettait de contrôler les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 utilisés pour le dépistage au second trimestre et un échantillon permettait de contrôler les paramètres utilisés pour le dépistage au premier trimestre.

Les résultats devaient être rendus en unité et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir de simulations de dossiers de patientes, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant l'âge maternel, les marqueurs sériques et éventuellement la clarté nucale puis interpréter le résultat. Deux calculs de risque étaient demandés lors de l'opération 19T211 (2^e trimestre, 1^{er} trimestre). Le taux sérique d'AFP devait être commenté. Les caractéristiques générales des résultats obtenus pour les marqueurs sériques maternels lors de cette opération sont rapportées dans le tableau I.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre, l'échantillon envoyé a présenté un comportement inhabituel. Aucune conclusion ne peut donc être donnée.

Concernant le dépistage au premier trimestre, les résultats observés montrent l'utilisation de techniques présentant une précision correcte.

De plus, les laboratoires ont majoritairement commenté les résultats de façon logique, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 19T211

Paramètres			19T211			
			Echantillon 19TA		Echantillon 19TB	
			Résultat	MoM	Résultat	MoM
2T	AFP	Nombre total de résultats	80	80		
		Médiane (kUI/L - MoM)	30,1	0,90		
		CV (%)	17,8	13,2		
	hCG	Nombre total de résultats	26	26		
Médiane (UI/L - MoM)		52765	2,15			
CV (%)		6,2	6,2			
hCGβ	Nombre total de résultats	54	54			
	Médiane (UI/L - MoM)	36,7	2,75			
	CV (%)	11,5	12,0			
Estriol libre	Nombre total de résultats	4	4			
	Médiane (nmol/L - MoM)	2,55	0,95			
	CV (%)	N.C.	N.C.			
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			82	82
		Médiane (mUI/L - MoM)			2425	0,58
		CV (%)			27,0	8,0
	hCGβ	Nombre total de résultats			82	82
Médiane (UI/L - MoM)				76,7	2,4	
CV (%)				6,8	6,2	

- 2T : deuxième trimestre
- 1T : premier trimestre
- N.C. : Non Calculé

Méthode statistique et expression des résultats

Le calcul des résultats en Multiple de la Médiane (MoM) est effectué par le système analytique (automate, réactifs, logiciel) en divisant la valeur observée par la valeur de la médiane de référence préalablement définie pour un âge gestationnel donné. Une fois transformée en MoM, la valeur du marqueur ne devrait plus dépendre de l'âge gestationnel, ni du système analytique utilisé.

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Elimination des valeurs aberrantes par la méthode de Tukey. Il s'agit d'une méthode non paramétrique qui permet de positionner chaque résultat en fonction des limites externes (LOF et UOF) calculées. Un résultat est considéré comme aberrant s'il est à l'extérieur des limites externes.
- Calcul de la valeur cible : vu le faible nombre de résultats, c'est la médiane, tous réactifs confondus ainsi que la médiane par réactif qui est utilisée. Cette dernière n'est calculée que si l'effectif est supérieur ou égal à 3.
- Calcul du paramètre statistique estimant la dispersion : un coefficient de variation non paramétrique (CV np) est calculé si l'effectif est supérieur à 3. Après avoir déterminé les quartiles P25 et P75, un écart-type non paramétrique (SD) est calculé selon la formule suivante (méthode de Tukey) : $SD = (P75 - P25) / 1,349$. Puis le CV np ($SD / médiane$) exprimé en % est calculé.

La comparaison des résultats est effectuée par les tests non paramétriques appropriés (test de Kruskal-Wallis, test U de Mann et Whitney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

Pour l'interprétation des résultats, une réponse consensus est définie comme étant la réponse exprimée par au moins 75% des laboratoires.

Pour les variables discrètes, la valeur modale (valeur la plus fréquemment rencontrée) est calculée.

Définition des échantillons

Les échantillons ont été préparés à partir du mélange, sans surcharge, de sérums de femmes enceintes prélevées pour dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 au deuxième trimestre (19TA) ou au premier trimestre (19TB). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 19TA - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 16,0 et 16,9 semaines d'aménorrhée.
- Echantillons 19TB - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 11,0 et 13,0 semaines d'aménorrhée.

Avant l'envoi, la reproductibilité et la bonne stabilité des échantillons après 3 jours à température ambiante et à 4°C ont été contrôlées à l'hôpital Robert Debré (S. Dreux).

Les renseignements cliniques donnés sur le bordereau-réponse sont reportés dans le tableau II.

tableau II : Renseignements cliniques donnés lors de l'opération 19T211.

	19TA-2T	19TB-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui
Tabac	oui	non
Origine	Afrique sub saharienne/Antilles	européenne
Antécédent de trisomie 21	non	non
Date de naissance	01/01/1985	01/01/1986
Date de début de grossesse (DDG)	22/03/2019	-
Date échographie	-	21/06/2019
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	50 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,0 mm
Date de prélèvement	28/06/2019	28/06/2019
Poids	62 kg	65 kg

Les résultats des différents marqueurs ont conduit aux commentaires consensus suivants :

19T211 – 19TA-2T : interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN foetal libre circulant est indiqué » et « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural »

19T211 – 19TB-1T : interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN foetal libre circulant est indiqué »

19T211 Echantillon 19TA - dépistage deuxième trimestre (2T)

Quatre-vingt-trois laboratoires ont répondu. Trois laboratoires ont déclaré ne pas réaliser le dépistage deuxième trimestre. Quatre-vingt laboratoires ont rendus des résultats.

Choix des combinaisons de dosage

Les combinaisons de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau III. Rappelons que deux marqueurs au moins doivent être dosés, dont l'hCG ou l'hCG β et l'AFP ou l'estriol libre.

Trois combinaisons sont réalisées (tableau III) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et le triple test (hCG β + AFP + estriol libre). Le double test hCG β + AFP prédomine avec 62,5% des participants ayant choisi cette combinaison en 2019.

tableau III : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2019.

Code	Paramètres dosés	19T211 – 19TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	26
P3	AFP, hCG β	50
P4	AFP, hCG β , estriol libre	4

Réactifs utilisés pour le dépistage 2T

Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et la (les) version (s) logiciel(s) associée(s).

Quatre systèmes de dosage ont été utilisés lors de l'opération 19T211 (tableau IV). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

Les dosages de l'AFP et de l'hCG β ont été réalisés respectivement avec 4 et 3 réactifs différents. Seul un réactif a été utilisé pour doser l'hCG (ROCHE) et pour doser l'estriol libre (PERKIN ELMER).

Trois laboratoires n'effectuent plus le dépistage de la trisomie au 2^e trimestre.

tableau IV – Systèmes de dosage utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 19T211.

Automates / distributeurs	Nombre d'utilisateurs
	19T211 – 19TA
DELFINA Xpress , PERKIN ELMER	28
AutoDELFINA, PERKIN ELMER	2
Kryptor, THERMOFISHER	24
Cobas - Modular, ROCHE DIAGNOSTIC	26

Résultats des participants – dépistage 2T

1 – AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux V et VI. Le dosage de l'AFP est effectué par 80 laboratoires. Aucun résultat en kUI/L ou en MoM n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est plus forte qu'habituellement pour les résultats rendus en kUI/L avec des CVnp compris entre 9,8 et 13,9%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont compris entre 10,0 et 14,6%.

Les figures 1 et 2 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. L'écart de résultat entre les différentes trouses est faible avec des résultats médians variant de 27,2 à 34,3 kUI/L. C'est la trousse Cobas ROCHE [RD] qui donne les résultats les plus hauts. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas, la trousse AutoDelfia/Xpress PERKIN ELMER [KC], est modéré (23,6%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). La transformation des résultats en MoM, améliore l'écart de résultat entre les différentes trouses (7,2% vs 23,6%) avec des résultats médians variant entre 0,88 et 0,94, sans différence statistique significative.

tableau V : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/L) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	80	30,05	100,0	17,8
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	28	27,15	90,3	13,9
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	28,75	95,7	N . C .
Kryptor AFP	KN	24	33,75	112,3	13,4
Cobas AFP	RD	26	34,25	114,0	9,8

tableau VI : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	80	0,90	100,0	13,2
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	28	0,90	100,0	14,6
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	0,94	105,0	N. C.
Kryptor AFP	KN	24	0,88	97,8	13,3
Cobas AFP	RD	26	0,91	101,1	10,0

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

figure 1 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 19T211.

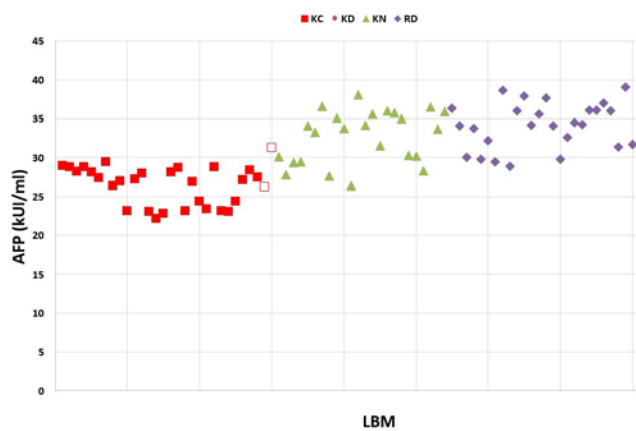
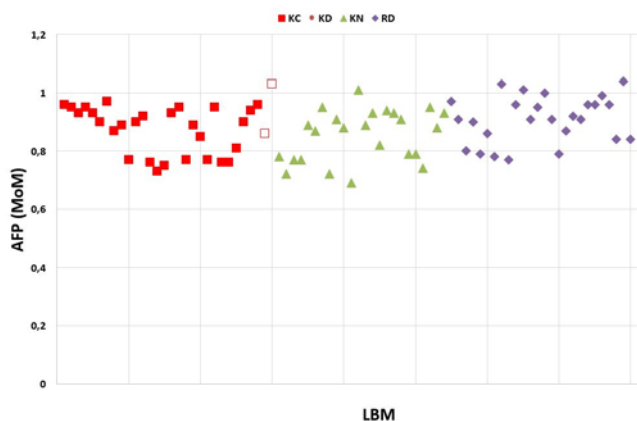


figure 2 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 19T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIAXpress AFP, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIADual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 26 laboratoires soit 32,5 % des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VII et VIII.

Une seule trousse a été utilisée, la trousse Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est acceptable, CVnp de 6,4% (tableau VII). Après transformation des résultats en MoM, le CVnp est du même ordre.

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels obtenus.

tableau VII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	53007	100,0	6,4
Cobas hCG	RD	26	53007	100,0	6,4

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	2,15	100,0	6,2
Cobas hCG	RD	26	2,15	100,0	6,2

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 3 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/L) lors de l'opération 19T211.

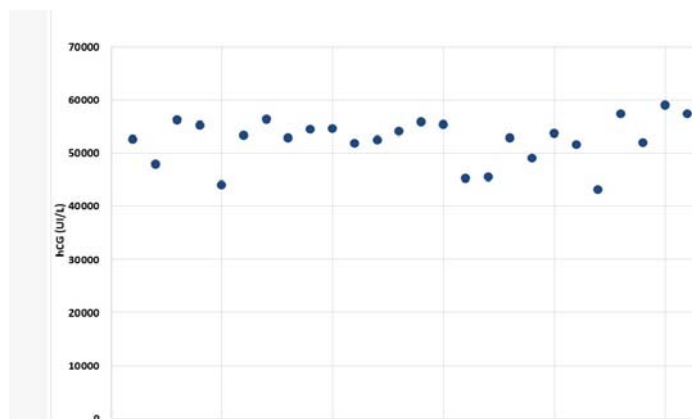
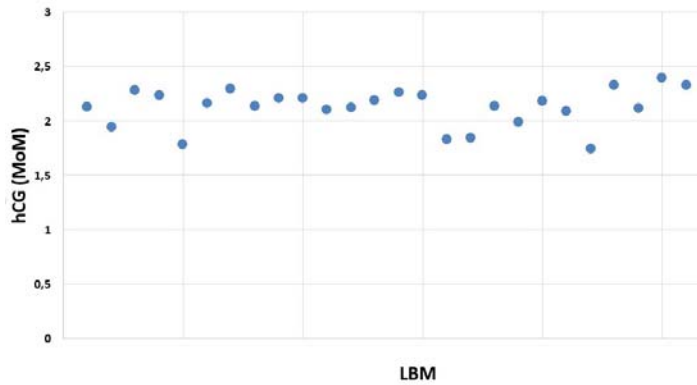


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 19T211.



3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 54 laboratoires soit 67,5% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux IX et X. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en UI/L ou en MoM est plus élevée que d'habitude, avec des CVnp proche de 10 %.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Lorsque les résultats sont exprimés en UI/L et en MoM, aucune différence significative n'est notée. Pour les résultats exprimés en unités, l'écart entre la médiane des trouses est de 7,8% et de 11,1% pour les résultats exprimés en MoM.

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	54	36,70	100,0	11,5
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	28	35,70	97,3	11,2
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	34,55	94,1	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	24	37,40	101,9	11,8

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	54	2,74	100,0	12,0
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	28	2,67	97,4	11,4
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	2,55	92,7	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	24	2,85	103,8	11,6

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (UI/L) lors de l'opération 19T211.

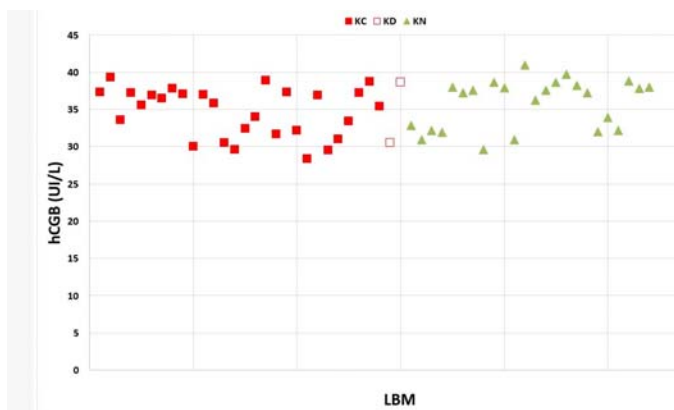
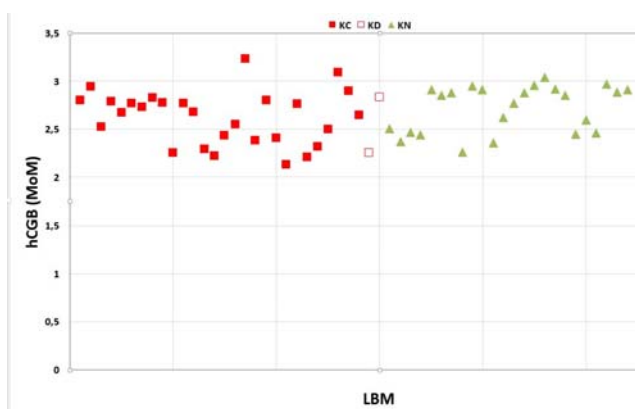


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 19T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIA/XPress hCGβ, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIA Dual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor hCGβ, THERMOFISHER

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 4 laboratoires soit 5% des participants.

Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XI. Une seule trousse est utilisée, la trousse Auto Delfia PERKIN [KC].

La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est proche de 15% (CVnp : 17,4%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 14,3%) est du même ordre.

tableau XI : Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en nmol/L et en MoM).

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/L		
		4	2,70	17,4
		Résultats en MoM		
		4	0,91	14,3

N : nombre de résultats

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

5- Calcul du risque de trisomie 2T et interprétation des résultats

Lors de l'opération 19T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/106. Le tableau XII récapitule les risques calculés médians en fonction de la procédure et du système de dosage utilisé.

Concernant le risque de défaut de fermeture du tube neural, tous les laboratoires ont trouvé une AFP inférieure à 2,5 MoM et 77 laboratoires ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (seuil consensuel de 2,5 MoM acté lors du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005). Trois laboratoires n'ont pas rendu de conclusion.

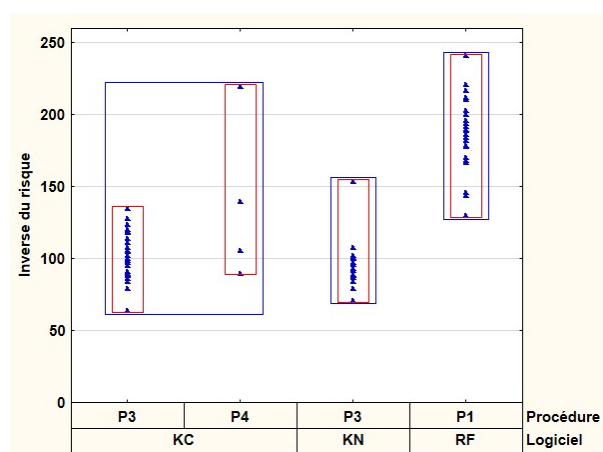
Concernant le dépistage de trisomie 21, quatre-vingt laboratoires calculent un risque supérieur à 1/1000 et inférieur à 1/50. Soixante-dix-neuf laboratoires concluent « la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est indiqué » et un laboratoire conclut à tort « la patiente appartient à un groupe pour lequel un caryotype d'emblée ou à défaut un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est recommandé »

La procédure utilisée influe sur le calcul de risque. Il en est de même pour le logiciel utilisé (figure 7) avec un risque calculé par le système Roche qui dose l'hCG et l'AFP, plus faible. Ceci est sans doute lié à la libération artéfactuelle de fraction β libre lors de la fabrication de l'échantillon. Ainsi, de même que les résultats médians en MoM de l'hCG β libre des deux systèmes dosant cette fraction sont plus élevés que le résultat médian de l'hCG totale Roche (2,15 MoM vs 2,85 et 2,67 MoM) le risque calculé par les systèmes dosant la hCG β libre et l'AFP est plus grand.

tableau XII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 19T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
19TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/191
	AFP et hCG β	Kryptor, THERMOFISHER	1/93
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/101
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/123

figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 19T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code Procédure	Paramètres dosés
P1	AFP, hCG
P3	AFP, hCG β
P4	AFP, hCG β , estriol libre
Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 - 4.0 et 6.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

Echantillon 19TB – dépistage premier trimestre

Quatre-vingt-trois laboratoires ont répondu. Un laboratoire a déclaré ne pas réaliser le dépistage premier trimestre. Quatre-vingt-deux laboratoires ont rendu des résultats.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et le logiciel associé.

Trois systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors de l'opération 19T211 (tableau XIII). La répartition entre les trois systèmes est assez homogène.

tableau XIII – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 19T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		19T211 – 19TB
KC	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	32
KN	Kryptor, THERMOFISHER	24
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	26

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 82 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XIV. La valeur modale varie entre 1,42 et 1,55 MoM.

tableau XIV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 19T211 - échantillon 19TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,44
KD/KC	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1,44
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,55
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,42

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XV et XVI. Aucun résultat en UI/L n'a été exclu des calculs statistiques. De même, aucun résultat exprimé en MoM n'a été exclu.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est tout à fait correcte, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CV_{np} compris entre 2,4 et 4,5%. Des résultats équivalents (de 2,4% à 3,5%) sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 8 et 9 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse THERMOFISHER [KN]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse ROCHE [RD]) est de 7,7%.

Après transformation des résultats en MoM, les résultats demeurent réactif-dépendants et l'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts (trousse ROCHE [RD]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse PERKIN ELMER [KC]) n'est pas améliorée (11,6% versus 7,7%).

tableau XV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	76,65	100,0	5,8
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	77,70	101,4	4,5
Kryptor BhCG libre	KN	24	77,95	101,7	2,4
Cobas hCGB	RD	26	72,05	94,0	3,4

tableau XVI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	2,40	100,0	6,2
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	2,31	95,8	3,5
Kryptor BhCG libre	KN	24	2,41	100,2	2,4
Cobas hCGB	RD	26	2,59	107,5	3,4

N : nombre de résultats

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane

figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 19T211- échantillon 19TB.

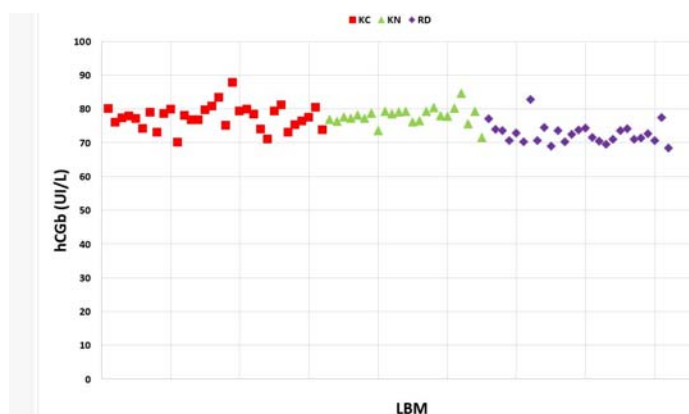
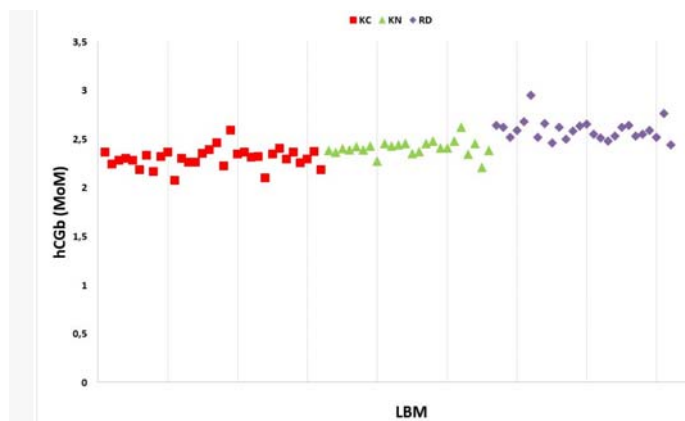


figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 19T211 – échantillon 19TB



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XVII et XVIII. Un résultat en mUI/L a été exclu des calculs statistiques (erreur d'unité). Aucun résultat exprimé en MoM n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est acceptable avec des CVnp compris entre 3,1% et 4,3% (tableau XXII). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 2,7% à 5,3%).

Les figures 10 et 11 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en mUI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) est important (37,9%).

Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$). Cependant, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) s'améliore (10,3% versus 37,9%).

tableau XVII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	81	2429	100,0	26,8
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	1688	69,5	4,3
Kryptor PAPP-A	KN	23	2613	107,6	3,1
Cobas PAPP-A	RD	26	2490	102,5	4,3

tableau XVIII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 19T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	0,58	100,0	8,0
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	31	0,54	93,1	2,7
Kryptor PAPP-A	KN	25	0,60	103,4	3,7
Cobas PAPP-A	RD	26	0,60	103,4	5,3

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 10 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 19T211.

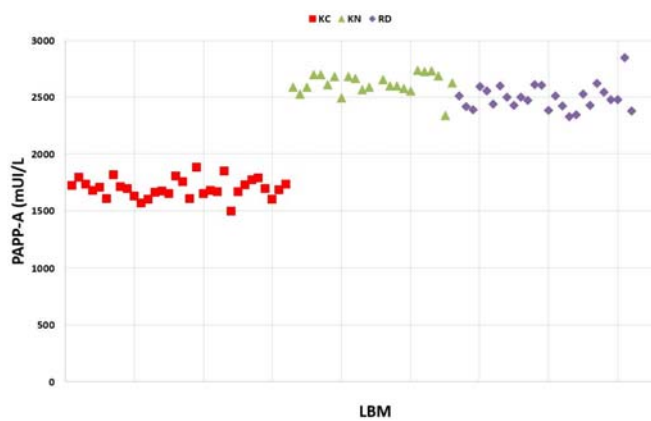
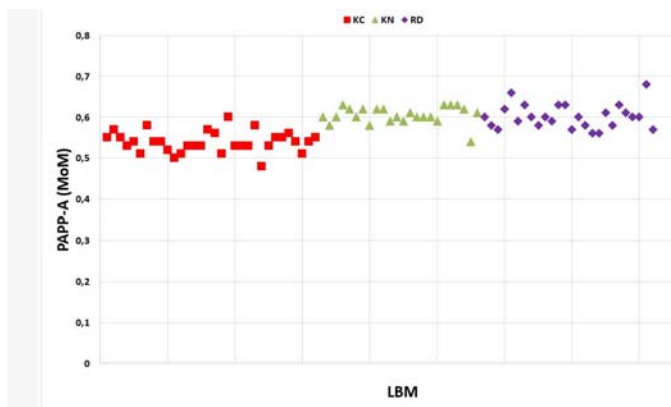


figure 11 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 19T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLA Xpress / AutoDELFLA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 19T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/86 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est indiqué » (tableau XIX).

Quatre-vingt-un laboratoires calculent un risque supérieur à 1/1000 et inférieur à 1/50. Quatre-vingt laboratoires concluent « la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est indiqué » et un laboratoire (risque = 1/110) conclut à tort « la patiente appartient à un groupe pour lequel un caryotype d'emblée ou à défaut un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est recommandé ». Enfin, un laboratoire calcule un risque de 1/50 et conclut à raison « la patiente appartient à un groupe pour lequel un caryotype d'emblée ou à défaut un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est recommandé ».

La figure 12 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé.

Le tableau XX récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 19T211. C'est le système PERKIN ELMER qui calcule le risque médian le plus faible.

Au total, le calcul de risque est homogène pour les trois systèmes utilisés.

Le tableau XXI récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » lors de l'opération 19T211.

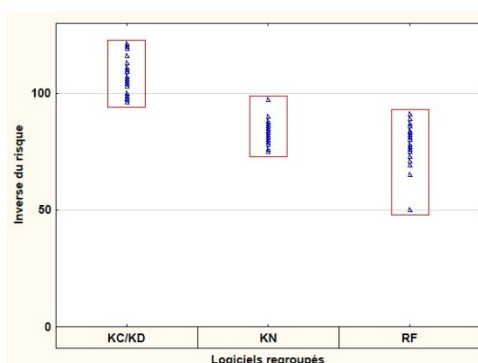
tableau XIX : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 19T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
19TB	1/86	« la patiente appartient à un groupe pour lequel un dépistage de T21 par ADN fœtal libre circulant est indiqué »	80/82

tableau XX : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 19T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, logiciel, Fabricant	Risque calculé médian
19TB	DELFIAXPress / AutoDELFIAX, logiciel Lifecycle v. 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1/106
	Kryptor, logiciel Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1/83
	Cobas, Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1/79

figure 12 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 19T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

tableau XXI : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 19T211.

Réactif/logiciel - distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/ KC-KD - PERKIN	2,31	0,54	1,44	1/106
KN/KN - THERMOFISHER	2,41	0,60	1,55	1/83
RD/RF - ROCHE	2,59	0,60	1,42	1/79

Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Pour mieux apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire, des limites acceptables (LA) ont été définies. Elles ont été établies en tenant compte des performances analytiques des réactifs contrôlés qui constituent l'état de l'art.

Les LA appliquées lors de l'opération 19T211 sont regroupées dans le tableau XXII. Le comportement de l'échantillon 19TA est inhabituel (augmentation artéfactuelle de la fraction β libre, forte augmentation de la dispersion inter-laboratoires intra-réactif pour toutes les analyses et tous les réactifs), lié sans doute à la qualité de l'échantillon. En conséquence les résultats individuels n'ont pas été évalués.

Pour l'échantillon 19TB, les résultats sont satisfaisants avec 97,9% de résultats considérés comme conformes.

tableau XXII – Limites acceptables appliquées lors de l'opération 19T211.

	Echantillons	
	19TA-2T	19TB-1T
AFP (kUI/L) – AFP (MoM)	N. A.*	-
hCG (UI/L – hCG (MoM)	N. A.*	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)	N. A.*	-
estriol libre (nmol/L) – estriol libre (MoM)	N. A.*	-
hCG β (UI/L - hCG β (MoM)		12%
PAPP-A (mUI/L) – PAPP-A (MoM)		12%

*NA : Non Appliqué

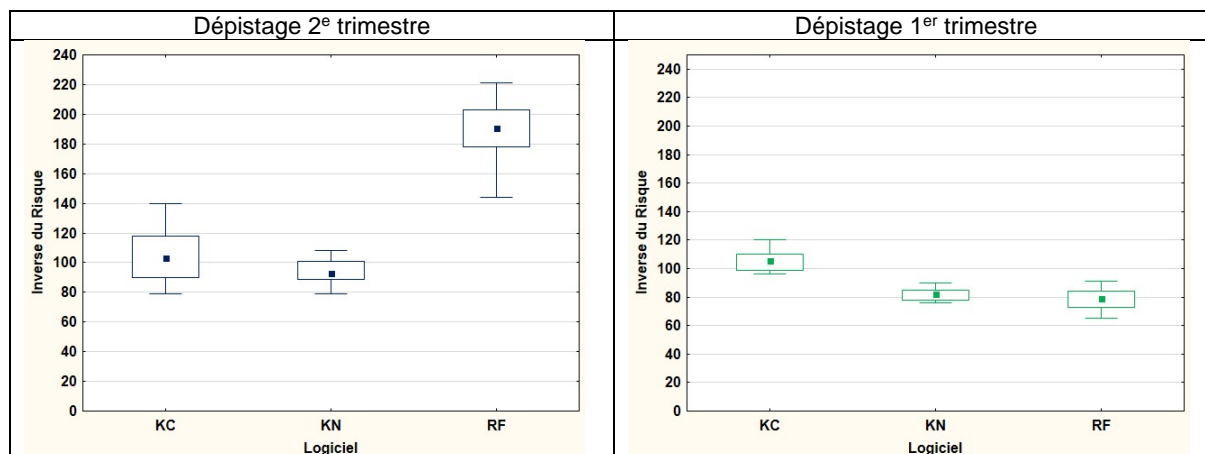
Bilan de l'année 2019.

Afin de surveiller la mise en place de la modification de stratégie et l'introduction des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, les échantillons envoyés lors de l'opération 2019 ont été choisis de façon à approcher le nouveau seuil de décision de 1/50 (figure 13).

Les résultats concernant l'échantillon 19TA deuxième trimestre sont inhabituels. Ainsi, on note pour toutes les analyses et tous les réactifs, une dispersion inter-laboratoires intra-réactif plus élevée. De plus, on remarque que les résultats médians en MoM de l'hCG β libre des deux systèmes dosant cette fraction (PERKIN ELMER ET THERMOFISHER) sont plus élevés que le résultat médian obtenu lors du dosage de l'hCG totale par le système ROCHE (2,15 MoM vs 2,67 et 2,85 MoM). Ceci est sans doute lié à une libération artéfactuelle de fraction β libre lors de la fabrication de l'échantillon. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusion pour cet échantillon.

En revanche, les résultats concernant l'échantillon 19TB premier trimestre sont satisfaisants avec une dispersion des calculs de risque tout à fait correcte. Ainsi, pour une zone très proche du seuil 1/50, les résultats de tous les laboratoires s'étalent entre 1/50 et 1/121. Un seul des 82 laboratoires calcul un risque égal à 1/50 conduisant logiquement à une conclusion différente du consensus.

figure 13 : Comparaison des résultats de l'inverse du risque obtenus lors de l'opération 19T211 pour le dépistage 2^e et 1^{er} trimestre. Diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus. Les boîtes représentent l'espace inter-quartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



Conclusion générale

Concernant le dépistage de la trisomie 21 au deuxième trimestre, le comportement inhabituel de l'échantillon nous empêche de donner des conclusions.

On peut toutefois remarquer que tous les laboratoires sauf un ont commenté de façon logique leurs résultats et ont majoritairement rendu la conclusion consensus.

De plus, la grande majorité des laboratoires a commenté le résultat d'AFP et a donné la conclusion consensus souhaitée.

Concernant le dépistage au premier trimestre, la précision analytique des différentes trouses utilisées pour doser l'hCG β et la PAPP-A est très bonne avec des CVnp inférieur à 5%.

Les laboratoires ont tous, sauf un, commenté de façon logique les résultats, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé. L'analyse des résultats obtenus par rapport au seuil de 1/50 est rassurante avec une faible dispersion du calcul de risque pour cette zone.